

19.1.2004

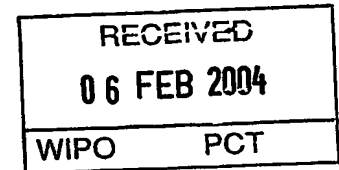
日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年12月 4日

出願番号  
Application Number: 特願2002-352213  
[ST. 10/C]: [JP 2002-352213]



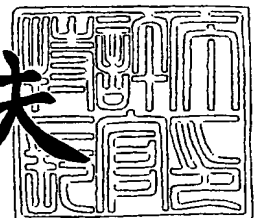
出願人  
Applicant(s): 日本油脂株式会社  
日清ファルマ株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 12114013

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A23L 2/70

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都世田谷区深沢 1 - 2 3 - 6

    【氏名】 瀬川 丈史

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都足立区江北 2 - 2 - 8

    【氏名】 阿部 敦子

【特許出願人】

    【識別番号】 000004341

    【氏名又は名称】 日本油脂株式会社

    【代表者】 中嶋 洋平

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 002370

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 コエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (A) コエンザイム Q<sub>10</sub> 5～40 質量%、(B) 平均重合度 10 のポリグリセリンとオレイン酸のモノエステル 5～30 質量%、(C) 平均重合度 3～6 のポリグリセリンとオレイン酸のモノ、ジ、トリまたはペンタエステル 1～18 質量%、および、(D) 水、からなり、かつ平均粒子径が 110 nm 以下であることを特徴とする水溶性組成物。

【請求項 2】

平均粒子径が 80 nm 以下である請求項 1 記載の水溶性組成物。

【請求項 3】

平均粒子径が 60 nm 以下である請求項 1 または 2 記載の水溶性組成物。

【請求項 4】 さらに (E) 可溶化助剤 10～80 質量% を含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の水溶性組成物。

【請求項 5】 可溶化助剤が、ガム質、糖類または多価アルコールである、請求項 4 記載の水溶性組成物。

【請求項 6】 成分 (A) / { (B) + (C) } の質量比が 1/5～0.7 であり、且つ成分 (B) / (C) の質量比が 1/0.2～1 である、請求項 1～5 のいずれかに記載の水溶性組成物。

【請求項 7】 次の工程：

(I) 成分 (B)、(C) および (D)、場合により成分 (E) を加熱溶解する

(II) 成分 (A) を添加して混合する、次いで

(III) ホモミキサーを用いて攪拌羽の周速 750 m/分以上のせん断力により均質化処理する、および/または

(IV) 均質機を用いて 9.8 MPa (1,000 kg/cm<sup>2</sup>) 以上の均質化圧力により均質化処理する

ことからなり、上記工程により平均粒径を 110 nm 以下にすることを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のコエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物の製造方法。

【請求項 8】 工程 (III) もしくは (IV) を繰り返す、または工程 (III) を行い、次いで工程 (IV) を行う、請求項 7 記載の製造方法。

【請求項 9】 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のコエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物を含む医薬。

【請求項 10】 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のコエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物を含む飲食品。

【請求項 11】 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のコエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物を含む化粧品。

【請求項 12】 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のコエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物を含む飼料。

【請求項 13】 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のコエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物を動物に経口または経管投与することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、コエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物、およびその製造方法、並びにこの水溶性組成物を含有する医薬、飲食品、化粧品および飼料に関する。詳細には、コエンザイム Q<sub>10</sub> を高濃度で含有することができ、長期間保存してもコエンザイム Q<sub>10</sub> が沈殿、析出または浮上しない等、保存安定性に優れ、かつ絶食時においても吸収性が得られる等、吸収性に優れた水溶性組成物に関する。また、本発明のコエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物は、医薬、飲食品、化粧品、飼料に添加する際に必要とされる耐熱性、耐酸性、耐塩性などにも優れている。

【0002】

【従来の技術】

コエンザイム Q<sub>10</sub> は、2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-ポリプレニル-1,4-ベンゾキノンの側鎖のイソプレン単位が 10 の高等動物に存在するユビキノン類（構造式 C<sub>59</sub>H<sub>90</sub>O<sub>4</sub>、分子量 863.4）であり、ユビデカレノンまたは補酵素 Q<sub>10</sub> として知られる補酵素 Q の 1 種である。その物性としては、橙黄色

結晶、融点約 49℃の脂溶性物質として知られている。CoQ<sub>10</sub>は、補酵素として生物活性をもつだけでなく、酸素利用効率を改善させる作用を有するビタミン様作用物質として知られている。コエンザイム Q<sub>10</sub>はミトコンドリア中のアデノシン三リン酸の生産に必須とされており、免疫機能を向上させることにより心臓病、高血圧、リウマチ性弁疾患、歯槽の炎症に対する有効性等が報告されている。また、うっ血性心不全、脳血管障害、抗ガン剤の副作用防止（アドリアマイシンによる心臓障害の防止）、疲労回復、エネルギー賦活、生体内活性酸素に対する抗酸化などに使用されている。さらに、皮膚外用剤としての老化防止に対する有効性も期待されている。このように CoQ<sub>10</sub>は高い生理活性を有し、且つ生体内に存在する安全性の高い物質と考えられている。

### 【0003】

このような状況から近年、コエンザイム Q<sub>10</sub>に関しては、各種の技術が開示されている。

例えば、特開昭 60-199814 号公報（特許文献 1）には、ポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレンー（20）ーエーテルなどの非イオン界面活性剤を用いて、マントンーゴーリン型の高圧ホモジナイザー（500～550 kg/cm<sup>2</sup>）で処理された脂肪乳剤が開示されている。また、特開昭 61-56124 号公報（特許文献 2）には、大豆油などの植物油、ホスファチジルコリンなどのリン脂質界面活性剤を用いて処理し、粒径を 0.5～300 μm とした静注用乳化液が開示されている。また、特開昭 62-67019 号公報（特許文献 3）には、油性溶媒としてデカグリセリルペンタオレートをコエンザイム Q<sub>10</sub>の 12.5～13.5 倍量用い、安定化剤としてジアシルモノカプリンをコエンザイム Q<sub>10</sub>の 0.4～1.6 倍量配合してなる自己乳化型軟カプセル薬剤が開示されている。また、特開昭 62-123113 号公報（特許文献 4）には、植物油、レシチンなどのリン脂質界面活性剤を用いて、特定粒径（0.5 μm 以下）の脂肪乳剤に含有されてなる脂肪乳剤が静脈内投与可能な乳剤として開示されている。

特開昭 63-150221 号公報（特許文献 5）には、結晶性薬剤としてユビキノンをうい、アジピン酸、大豆油などの油分に過飽和状態に溶解し、ポリオキ

シアルキレン系、ポリグリセリン脂肪酸エステル、トウイーン系などの界面活性剤を用いて、O/W型マイクロエマルジョンを作成し、さらの他のO/W型マイクロエマルジョンに添加した吸収性のよい医薬品等の乳化組成物が開示されている。

特開平5-78240号公報（特許文献6）には、ユビキノンを油脂に溶解し、乳類乳汁中の脂肪球皮膜を用いて乳化し、特定粒径の粒子（ $1 \sim 5 \mu\text{m}$ ）を分画して吸収性を改善させる組成物が開示されている。

特開2000-212066号公報（特許文献7）には、脂溶性物質としてユビキノンを、また乳化剤としてポリグリセリン脂肪酸エステル、グリセロリン脂質、さらに多価アルコールおよび水を加えてかき混ぜ、その後500～2000 kg/cm<sup>2</sup>の高圧で均質化処理することを特徴とする脂溶性物質水性液剤が開示されている。

#### 【0004】

前記の特開昭60-199814号公報（特許文献1）で得られるコエンザイムQ<sub>10</sub>脂肪乳剤は、粒径が大きく透明感で劣る問題がある。

またさらに、特開昭61-56124号公報（特許文献2）で得られる静注用乳化液はコエンザイムQ<sub>10</sub>の含有量が少なく高濃度にした場合に保存安定性が悪い問題がある。特開昭62-67019号公報（特許文献3）で得られる自己乳化型軟カプセル薬液はコエンザイムQ<sub>10</sub>に対して12.7～15.1倍と大過剰の活性剤を必要としているため、風味や活性剤の1日摂取許容量の関係でコエンザイムQ<sub>10</sub>の摂取量が少なく制限される問題がある。

特開昭61-56124号公報（特許文献2）、特開昭62-123113号公報（特許文献4）、特開平05-78240号公報（特許文献6）には、静注用乳化液や非経口投与製剤について開示されているが、この技術では、コエンザイムQ<sub>10</sub>を油脂に必ず溶解して用いており、さらに粒径が大きく透明感で劣る等の問題がある。しかも飲食品製造の際に必要とされる耐熱性、耐酸性、耐塩性に劣る等の問題がある。

特開昭63-150221号公報（特許文献5）には、低温での保存安定性に優れた化粧水が開示されているが、この技術では、液温の低下とともに透明性が

乏しくなり、沈殿も発生し、しかも飲食品製造の際に必要とされる耐熱性、耐酸性、耐塩性に劣る等の問題がある。

特開 2000-212066 号公報（特許文献 7）には、多種の油性物質に適用可能な水中油型マイクロエマルションが開示されている。この技術では耐酸性、耐塩性さらに各条件下での耐熱性に劣る等の問題がある。

特開平 9-168369 号公報（特許文献 8）には、油性成分をポリグリセリンの脂肪酸エステル、水および食品添加物からなる可溶化液が開示されている。この可溶化液では、透明性や安定性に劣るなどの問題がある。

#### 【0005】

コエンザイム Q<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物としては、

- (1) 粒径が小さく透明感に優れる、
  - (2) コエンザイム Q<sub>10</sub>を溶解若しくは分散するための油性成分を必要としない  
で高濃度にできる、
  - (3) 食感や味に優れる、
  - (4) 製造の際に特殊な条件、複雑な工程等が不要である、
  - (5) 各種食品へ添加に必要な耐酸耐熱性、耐塩耐熱性に優れる、
- 等が求められている。

#### 【0006】

しかしながらコエンザイム Q<sub>10</sub>は、水に不溶で、光や熱、アルカリに対して不安定であると同時に結晶性が高いため、一般的に乳化による製剤化には困難性が伴う。また一旦乳化組成物を調製しても、コエンザイム Q<sub>10</sub>の再結晶化による分離、沈殿、析出または浮上が生じ易いという問題がある。さらに、コエンザイム Q<sub>10</sub>の十分な効果を得るためには、水溶性組成物中のコエンザイム Q<sub>10</sub>の濃度を高くする必要があるが、このような難溶性および高結晶性のために水溶液化が困難である。

また、コエンザイム Q<sub>10</sub>を飲食品、化粧品等に添加する場合に、通常使用される油性成分を必要とせず、さらにこれらに配合する際に必要とされる性質、透明性、耐酸性、耐塩性、耐熱性がともに優れ、乳化安定性・保存性が良く、かつコエンザイム Q<sub>10</sub>を高濃度で含有しうる可溶化液が求められてた。さらに、コエン

ザイムQ<sub>10</sub>は生体内での吸収性も低いため、吸収性の改善についても求められていた。

【0007】

【特許文献1】

特開昭60-199814号公報

【特許文献2】

特開昭61-56124号公報

【特許文献3】

特開昭62-67019号公報

【特許文献4】

特開昭62-123113号公報

【特許文献5】

特開昭63-150221号公報

【特許文献6】

特開平05-78240号公報

【特許文献7】

特開2000-212066号公報

【特許文献8】

特開平9-168369号公報

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の課題は、油脂などの溶解媒体を使用せずに高濃度に配合したコエンザイムQ<sub>10</sub>が長期間保存しても析出、沈殿または浮上を生じることなく、均質で安定な水溶化（可溶化）状態を保持し、さらに、医薬、飲食品、化粧品、飼料に添加する際に必要とされる食感、味、耐酸性、耐塩性、耐熱性に優れ、かつ生体内吸収性が顕著に改善された、コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物およびその製造方法を提供することである。また、該組成物を配合しても、コエンザイムQ<sub>10</sub>が析出、沈殿、浮上したりすることがなく、透明性に優れた医薬、飲食品、化粧品および飼料、並びにその投与方法を提供することにある。



【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題解決のため鋭意研究した結果、特定の2種の界面活性剤を用いて水中油型エマルジョンを形成させると、高濃度のコエンザイムQ<sub>10</sub>の可溶化状態が良好に保たれ、かつ生体内吸収性が向上することの知見を得て、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は次の〔1〕～〔13〕である。

〔1〕 (A) コエンザイムQ<sub>10</sub> 5～40質量%、(B) 平均重合度10のポリグリセリンとオレイン酸のモノエステル 5～30質量%、(C) 平均重合度3～6のポリグリセリンとオレイン酸のモノ、ジ、トリまたはペンタエステル 1～18質量%、および、(D) 水、からなり、かつ平均粒子径が110nm以下であることを特徴とする水溶性組成物。

〔2〕 平均粒子径が80nm以下である前記〔1〕記載の水溶性組成物。

〔3〕 平均粒子径が60nm以下である前記〔1〕または〔2〕記載の水溶性組成物。

〔4〕 さらに(E) 可溶化助剤 10～80質量%を含む、前記〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の水溶性組成物。

〔5〕 可溶化助剤が、ガム質、糖類または多価アルコールである、前記〔4〕記載の水溶性組成物。

〔6〕 成分(A) / { (B) + (C) } の質量比が1/5～0.7であり、且つ成分(B) / (C) の質量比が1/0.2～1である、前記〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の水溶性組成物。

【0010】

〔7〕 次の工程：

(I) 成分(B)、(C) および(D)、場合により成分(E) を加熱溶解する

(II) 成分(A) を添加して混合する、次いで

(III) ホモミキサーを用いて攪拌羽の周速750m/分以上のせん断力により均質化処理する、および／または

(IV) 均質機を用いて98MPa (1,000kg/cm<sup>2</sup>) 以上の均質化圧力により均質化処理する

ことからなり、上記工程により平均粒径を110nm以下にすることを特徴とする、前記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物の製造方法。

〔8〕 工程(III)もしくは(IV)を繰り返す、または工程(III)を行い、次いで工程(IV)を行う、前記〔7〕記載の製造方法。

#### 【0011】

〔9〕 前記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む医薬。

〔10〕 前記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む飲食品

〔11〕 前記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む化粧料。

〔12〕 前記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む飼料。

〔13〕 前記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を動物に経口または経管投与することを特徴とする方法。

#### 【0012】

##### 【発明の実施の形態】

本発明のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶化組成物は、(A) コエンザイムQ<sub>10</sub> 5～40質量%；(B) 平均重合度10のポリグリセリンとオレイン酸のモノエステル 5～30質量%；(C) 平均重合度3～6のポリグリセリンとオレイン酸のモノ、ジ、トリまたはペンタエステル 1～18質量%；および(D) 水；場合により(E) 可溶化助剤 10～80質量%からなり、かつ平均粒子径が110nm以下であることを特徴とする。

#### 【0013】

##### 成分(A)

コエンザイムQ<sub>10</sub>は、ユビキノン10、ユビデカレノンまたは補酵素UQ<sub>10</sub>等として、日本薬局方に記載されている。本発明で用いるコエンザイムQ<sub>10</sub>は、牛などの動物の心臓から抽出されるものでもよいし、合成法、発酵法で得たものが

挙げられる。特に、市販品としては、食品素材コエンザイムQ<sub>10</sub>（日清ファルマ（株）製、商品名）、カネカ・コエンザイムQ<sub>10</sub>（鐘淵化学（株）製、商品名）、CoEnzyme Q<sub>10</sub>（旭化成（株）製、商品名）などが挙げられる。使用に際しては特に純度等は限定されないが、本発明の水溶性組成物は、医薬、各種サプリメントなどを含む飲料や食品、化粧品へ適用されるものであるため、用途の使用目的に応じて不純物やその含有量など、製品の品質が十分に管理されているものが望ましい。

水溶性組成物へのコエンザイムQ<sub>10</sub>の配合量は、5～40質量%、好ましくは7～30質量%、さらに好ましくは9～25質量%である。

コエンザイムQ<sub>10</sub>の配合量が、5質量%より少ない場合は、目的とする効果を得るために水溶性組成物の使用量が多くなるので好ましくない。コエンザイムQ<sub>10</sub>の配合量が、40質量%より多い場合は、水溶性組成物中のコエンザイムQ<sub>10</sub>の可溶化状態を安定して保持することが難しくなるため、好ましくない。

#### 【0014】

本発明において、界面活性剤として成分（B）の平均重合度10のポリグリセリンとオレイン酸のモノエステル（ポリグリセリンモノオレイン酸エステル）と、成分（C）の平均重合度3～6のポリグリセリンとオレイン酸のモノ、ジ、トリまたはペンタエステル（ポリグリセリンオレイン酸エステル）とを組合せ用いることを特徴とする。

#### 成分（B）

成分（B）、即ち平均重合度10のポリグリセリンモノオレイン酸エステルの配合量は5～30質量%であるが、乳化安定性や風味の点から5～25質量%、さらに好ましくは7～20質量%である。このようなポリグリセリンモノオレイン酸エステルは市販されており、例えば、サンソフトQ-17S（太陽化学（株）製、商品名）、ポエムJ-0381（理研ビタミン（株）製、商品名）、SYグリスターMO-750（阪本薬品工業（株）製、商品名）、O-15D（三菱化学フーズ（株）製、商品名）などが挙げられる。

ポリグリセリンモノオレイン酸エステルの純度としては、特に限定されないが、製造の性質上、平均重合度10のポリグリセリンモノオレイン酸エステルの他

に、若干のジエステルやトリエステルを含んでいても良い。

#### 【0015】

##### 成分 (C)

成分 (C)、即ち平均重合度 3～6 のポリグリセリンオレイン酸エステルの配合量は 1～18 質量%であるが、乳化安定性や風味の点から 2～18 質量%、さらに好ましくは 3～9 質量%である。このようなポリグリセリンオレイン酸エステルは市販されており、例えば、SYグリスターMO-310、同、PO-310、同、MO-500、同、PO-500 (以上 阪本薬品工業 (株) 製、商品名)、サンソフトQ-17F、同、A-171C、同、A171E、同、A-173E (以上 太陽化学 (株) 製、商品名)、ポエムJ-4581 (理研ビタミン (株) 製、商品名) などが挙げられる。

ここで、平均重合度 3～6 ポリグリセリンオレイン酸エステルとしては、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペンタグリセリン、ヘキサグリセリンとオレイン酸のモノエステル、同ジエステル、同トリエステル、同ペンタエステルが挙げられる。特に好ましくは、ペンタグリセリンモノエステルである。ここでグリセリン部分は平均重合度 3～6 のポリグリセリンであり、これらの混合物であってもよい。また平均重合度 3～6 のポリグリセリンオレイン酸エステルの純度としては特に限定されないが、製造の性質上、複数のエステル体を含んでいてもよい。

また、前記成分 (B) および (C) の界面活性剤は、蒸留などで高度に精製されたものであることは必ずしも必要なく、反応混合物であってもよい。

#### 【0016】

本発明の水溶性組成物において、成分 (A) / { (B) + (C) } [コエンザイム Q<sub>10</sub> / ポリグリセリンオレイン酸エステル] の配合比 (質量比) が 1 / 5～0.7 であり、且つ成分 (B) / (C) [平均重合度 10 のポリグリセリンオレイン酸エステル / 平均重合度 3～6 ポリグリセリンオレイン酸エステル] の配合比 (質量比) が 1 / 0.2～1 であることが安定した水溶性組成物を得る点から、より好ましい。

#### 【0017】

成分 (D)

成分 (D)、即ち水は、医薬、飲食品、化粧品、飼料に配合できる水であれば特に制限はなく、例えば、イオン交換水、蒸留水等の精製水、水道水、天然水、アルカリイオン水等が挙げられる。また、これは水のみであっても、その他に食品添加物を加えた水であってもよい。食品添加物としては、ビタミン類、界面活性剤、安定剤、調味料、酸および塩などが挙げられる。

## 【 0 0 1 8 】

成分 (E)

成分 (E) の可溶化助剤としては、コエンザイム Q<sub>10</sub> の可溶化状態を安定化させる作用を有するガム質や糖アルコール、糖類などが挙げられる。具体的には例えば、アラビアガム、キサンタンガム、トラガントガム、グアガム、ジェランガム、ローカストビーンガム等のガム質類；エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、エリスリトール等の多価アルコール類；マルチトール、還元水あめ、ラクチトール、パラチニット、ソルビトール、マンニトール、ブドウ糖果糖液糖、乳糖等の単糖類や二糖類；デキストリン等の多糖類；などが挙げられる。これらの可溶化助剤を 1 種単独で、または 2 種以上混合して使用することができる。好ましくは、甘味の点からブドウ糖果糖液糖などの還元性糖類、風味の点からアラビアガムなどのガム質である。

可溶化助剤の添加量としては、10～80 質量%、好ましくは 10～70 質量%、さらに好ましくは 15～60 質量%である。可溶化助剤の配合量が 80 質量%を超えるとコエンザイム Q<sub>10</sub> や可溶化剤の配合量が少なくなり、コエンザイム Q<sub>10</sub> の摂取する目的の効果が得られにくく、また安定な水溶性組成物が得られ難くなり好ましくない。

## 【 0 0 1 9 】

本発明では、前記のポリグリセリンオレイン酸エステル以外に加え、本発明の効果を損なわない範囲において、その他の界面活性剤を 1 種または 2 種以上を混合して使用してもよい。これらの界面活性剤としては、具体的には例えば、成分 (B) や成分 (C) 以外のポリグリセリン脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エス

テル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、プロピレングリコール脂肪酸エステル、レシチン、酵素分解レシチン、サポニン、ステロール、コール酸、デオキシコール酸、ユッカ抽出物、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、前記以外の非イオン性界面活性剤などが挙げられる。

#### 【0020】

次に本発明の水溶性組成物の製造方法について説明する。

本発明の製造方法は、下記の工程（I）～（II）、次いで（III）および／または（IV）により、水溶性組成物中の油性成分の平均粒子径が110nm以下、好ましくは80nm以下、さらに好ましくは60nm以下となるようにする。

工程（I）；上述の成分（B）、（C）および（D）、場合により成分（E）を原料として所定量はかりとり、加熱溶解する。例えば、60～80℃の湯煎にてスリーワンモーター等で攪拌し、加熱溶解することが好ましい。

工程（II）；成分（A）、即ちコエンザイムQ<sub>10</sub>を添加して混合する。

工程（III）；ホモミキサーを用いて攪拌羽の周速750m/分以上のせん断力により均質化処理する。

工程（IV）；均質機を用いて98MPa（1,000kg/cm<sup>2</sup>）以上の均質化圧力により均質化処理する。

#### 【0021】

工程（III）の均質化処理において用いるホモミキサーとして、例えば、TKホモミキサー（特殊機化工業（株）製、商品名）、クレアミックス（エム・テクニク（株）製、商品名）が挙げられ、均質化法としては、攪拌羽の周速が750m/分以上、好ましくは1000m/分以上、さらに好ましくは1500m/分以上の高せん断力を与える方法等が挙げられる。

また、工程（IV）の均質化処理において用いる高圧ホモジナイザーとして、例えば、マイクロフルイダイザー（みづほ工業（株）製、商品名）、アルティマイザー（（株）スギノマシン製、商品名）などの均質化処理機が挙げられ、均質化法としては、98MPa（1,000kg/cm<sup>2</sup>）以上、より好ましくは150MPa（1531kg/cm<sup>2</sup>）以上、さらに好ましくは200MPa（203

9 k g / c m<sup>2</sup>) 以上の高せん断力を与える方法が挙げられる。

工程 (III) もしくは (IV) の均質化処理を単独で繰り返す、または工程 (III) と (IV) を連続して行うことにより、均一な液状のコエンザイム Q<sub>10</sub> の水溶化組成物を得ることができる。コエンザイム Q<sub>10</sub> の水溶性組成物をより微細化して安定化させるために、この均質化処理を 2 回以上行うことが望ましい。

また、均質化処理は前記の均質化処理機以外にも、ナノマイザー、超音波乳化機等の均質化処理機やアジホモミキサー、ウルトラミキサーなどの各種のホモミキサーを用いることができる。

本発明のコエンザイム Q<sub>10</sub> の水溶性組成物の製造方法としては、自然乳化法、転相乳化法、液晶乳化法、ゲル乳化法、および D 相乳化法および P I T 乳化法なども利用できる。また、これらの方法と前記均質化処理などの機械式乳化法を組み合わせて行ってもよい。

#### 【 0 0 2 2 】

本発明において、水溶性組成物中のコエンザイム Q<sub>10</sub> (コエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水中油型エマルジョン) の平均粒子径は 1 1 0 n m 以下であり、より好ましくは 8 0 n m 以下、さらに好ましくは 6 0 n m 以下である。

コエンザイム Q<sub>10</sub> の平均粒子径が 1 1 0 n m を超えると、水溶性組成物の保存安定性、生体への吸収性や透明性が不十分であり、本発明の目的である効果が得られない。

またさらに、コエンザイム Q<sub>10</sub> の生体への吸収性をより改善するためには 6 0 n m 以下とすることが望ましい。

#### 【 0 0 2 3 】

なお、コエンザイム Q<sub>10</sub> は、油性成分であるので、必要に応じて、食品等に使用できる油脂、脂質、その他の油性成分等を配合しても構わない。

ここで食品等に使用できる油脂としては、動物、植物、微生物を原料とする油脂または合成油が挙げられる。具体的には、豚脂、牛脂、鶏油、鯨油、マグロ油、イワシ油、サバ油、サンマ油、カツオ油、ニシン油、肝油、大豆油、綿実油、サフラワー油、米油、コーン油、なたね油、パーム油、シソ油、エゴマ油、カカオ脂、落花生油、ヤシ油、月見草油、ボラージ油、乳脂肪、バターなど、および

、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの合成トリグリセリドなどを配合した油脂が挙げられる。

脂質の例としては、グリコシルセラミド、オクタコサノール、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、フィトステロール、リコピン、ベータカロチン、ルテイン、S A I B（シヨ糖酢酸・イソ酪酸エステル）などの比重調整剤などが挙げられる。

その他の油性成分として、脂溶性ビタミン類、油溶性香料、炭化水素類等が挙げられる。脂溶性ビタミン類としては、具体的には、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンPなどの脂溶性ビタミン類が挙げられる。また同じく油溶性香料としては、具体的には、例えば、メントール、オレンジオイル、レモンオイル、ユズオイル、精油などが挙げられる。

さらに、炭化水素類としては、例えば、スクワレン、スクワラン、ラノリン、流動パラフィン等が挙げられる。

特に前記の油脂、脂質、その他の油性成分等の使用量は、本発明ではコエンザイムQ<sub>10</sub>をそのまま使用できるので特に限定されないが、通常使用する場合には、0.1～20質量%が好ましい。

#### 【0024】

本発明のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物は、そのまま水中油型エマルジョンとして用いてもよいが、例えば噴霧乾燥法等により水分を除去して乾燥粉末として用いることができる。この場合、乾燥粉末を水等の水性液体に添加した場合には速やかに溶解してコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶液となる。また、粉末を服用・摂取した場合、生体内の水分に溶解して、同様に水溶液となる。

#### 【0025】

本発明の水溶性組成物は、そのまま摂取してもよいが、種々の食品にコエンザイムQ<sub>10</sub>を添加するための配合原料として使用することができる。その用途としては、特に制限はなく、あらゆる種類の飲食品に適用することができる。

本発明の水溶性組成物を含有する食品としては、例えば、清涼飲料、スポーツ飲料、炭酸飲料、ドリンク剤などの飲料；うどんやスパゲッティ等のめん類、お



好み焼き、パン、ビスケット、キャンディー、ゼリーなどのパン・菓子類；、ヨーグルト、ハムなどの乳肉加工食品；味噌、ソース、液状スープ、タレ、ドレッシングなどの調味料；豆腐、麺類などの加工食品；マーガリン、ファットスプレッド、ショートニングなどの油脂加工食品が挙げられる。さらにその形状から粉末飲料、粉末スープなどの粉末食品；カプセル状、タブレット状、粉末状、顆粒状などにした健康食品；その他の医薬、医薬部外品、特別用途食品、特定保健用食品、栄養機能食品、動物用飼料用として、飲料時に水に混ぜるなど動物の栄養強化として投与される等などを挙げることができる。

#### 【0026】

本発明のコエンザイム Q<sub>10</sub>の水溶性組成物を含有する飲料としては、食塩、鉄分などの塩類やミネラル分、酸味料、甘味料、アルコール、ビタミン、フレーバーおよび果汁の中から少なくとも1種を含む飲料、例えば、清涼飲料、スポーツ飲料、果汁飲料、乳酸菌飲料、アルコール飲料、ビタミン・ミネラル飲料、ドリンク剤などが挙げられる。さらに、加工乳、豆乳、体質改善のための飲料、生理効果を期待できる天然素材と組み合わせた飲料などを挙げることができる。

#### 【0027】

摂取の利便性から好ましくは、清涼飲料、ドリンク剤などの飲料の用途が挙げられる。このような飲料は、手軽にどこでも飲むことが可能であり、虚弱高齢者、嚥下障害者、術後の栄養補給など、固形物を摂取することが困難な人に対しても、確実に補給されさらに、生体内利用率向上も期待される。

これらの使用時、コエンザイム Q<sub>10</sub>の配合量は、特に限定されないが、例えば、製品中、0.001～80質量%が望ましい。

#### 【0028】

また、本発明の水溶性組成物を含有する化粧料としては、O/W型ローション、O/W型クリーム、粘稠マイクロエマルジョンエッセンスおよびO/W型エッセンスなどを挙げることができる。また、本発明の化粧料は、当該技術分野で通常使用されるから添加剤、例えば抗酸化剤、紫外線遮断剤、角層剥離剤、界面活性剤、香料、色素、防腐剤、pH調整剤、キレート剤などを適宜配合することができる。本発明の化粧料は、皮膚の老化防止、肌荒れの防止・改善に使用するこ

とができる。

### 【0029】

#### 【実施例】

以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

次に用いた測定方法、評価方法を示す。

#### 1. 平均粒子径の測定方法

試料の平均粒子径は、分散粒子をサブミクロン粒度分布測定装置〔型式：N4SD ベックマン・コールター（株）製〕により測定した。

### 【0030】

#### 2. 耐酸・耐熱試験

クエン酸にてpHを3以下に調整した精製水にコエンザイムQ<sub>10</sub>の水溶性組成物を1%添加し、この組成物含有酸性水溶液を湯煎にかけ液温が85℃に達温した時点より30分間加熱処理を行った。これらの組成物含有酸性水溶液を室温にて放冷し、1日後の平均粒子径により耐酸・耐熱性を評価した。

### 【0031】

#### 3. 耐塩性・耐熱性試験

食塩を5%含有する精製水にコエンザイムQ<sub>10</sub>の水溶性組成物を1%添加し、この組成物含有食塩水を湯煎にかけ、液温が85℃に達温した時点より30分間加熱処理を行った。これらの組成物含有食塩水を室温にて放冷し、1日後の平均粒子径により耐酸・耐熱性を評価した。

### 【0032】

#### 実施例1

デカグリセリンモノオレート 12質量%、ペンタグリセリントリオレート 5質量%、水 78質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 5質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いで高圧ホモジナイザーで150MPa（1531kg/cm<sup>2</sup>）の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、前記の方法により評価した。

水溶性組成物の組成および結果を表1に示す。表中の数字の単位はnmであり

、また記号の○は組成物の粒径が100nm未満の場合には±10nm以内、組成物の粒径が100nm以上の場合には±10%以内で安定性が良好、△は組成物の粒径が100nm未満の場合には±20nm以内、組成物の粒径が100nm以上の場合には±20%以内で安定性がやや悪い、×は安定性が悪く前記範囲以上の変化をそれぞれ表す。

### 【0033】

#### 実施例2

デカグリセリンモノオレート 9.5質量%、ペンタグリセリンモノオレート 6.5質量%、水 24質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 50質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速1500m/分の条件で15分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>)の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表1に示す。

### 【0034】

#### 実施例3

デカグリセリンモノオレート 9.5質量%、ペンタグリセリンモノオレート 6.5質量%、水 18質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 52質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてあらかじめ混合、溶解したコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量%とパーム油 4質量%とを先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速1500m/分の条件で15分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>)の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表1に示す。

### 【0035】

#### 実施例4

デカグリセリンモノオレート 9.5質量%、ペンタグリセリンモノオレート 4質量%、クエン酸モノグリセライド 2質量%、水 55.5質量%、アラ

ビアガム 19 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイム Q<sub>10</sub> 10 質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速 1800 m/分の条件で 60 分間処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

### 【0036】

#### 実施例 5

デカグリセリンモノオレート 13.5 質量%、ヘキサグリセリンモノオレート 6.5 質量%、水 31 質量%、還元澱粉糖化物 30 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてあらかじめ混合、溶解したコエンザイム Q<sub>10</sub> 15 質量%と S A I B 4 質量%とを先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速 1500 m/分の条件で 15 分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで 245 MPa (2500 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

### 【0037】

#### 実施例 6

デカグリセリンモノオレート 13.5 質量%、テトラグリセリンモノオレート 6.5 質量%、水 31 質量%、還元澱粉糖化物 30 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてあらかじめ混合、溶解したコエンザイム Q<sub>10</sub> 15 質量%と S A I B 4 質量%とを先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速が 1500 m/分の条件で 20 分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで 245 MPa (2500 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

### 【0038】

#### 実施例 7

デカグリセリンモノオレート 12.5 質量%、ペンタグリセリンモノオレート 8.5 質量%、水 19 質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 30 質量%を加温

して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 30質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いで高圧ホモジナイザーで150MPa (1531kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、さらに200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を2回行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表1に示す。

#### 【0039】

##### 比較例1

実施例1のデカグリセリンモノオレート 12質量%、ペンタグリセリンモノオレート 5質量%を、デカグリセリンモノオレート 17質量%とした以外は同様の工程で処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表1に示す。

#### 【0040】

##### 比較例2

実施例1のデカグリセリンモノオレート 12質量%、ペンタグリセリンモノオレート 5質量%を、デカグリセリンモノステアレート 17質量%とした以外は同様の工程で処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表1に示す。

#### 【0041】

##### 比較例3

デカグリセリンモノオレート 3質量%、ペンタグリセリンモノオレート 0.5質量%、水 34.5質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 52質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモキサーを用いて羽の周速が1500m/分の条件で15分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表1に示す。

#### 【0042】

## 比較例 4

デカグリセリンモノオレート 40質量%、ペンタグリセリンモノオレート 20質量%、水 30質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモキサーを用いて羽の周速が1500m/分の条件で15分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>)の圧力にて均質化処理を行なったが、組成物の粘性が大きく水性組成物を得ることが出来なかった。

【0043】

【表1】

表1 水溶性組成物の組成(%)と結果

表1	配合組成	水溶性組成物の組成(%)と結果											
		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	
A	コエンザイムQ10	5	10	10	10	15	15	30	5	5	10	10	
B	デカグリセリンモノオレート	12	9.5	9.5	9.5	13.5	13.5	12.5	17		3	40	
C	ペンタグリセリントリオレート	5											
C	ペンタグリセリンモノオレート		6.5	6.5	4			8.5			0.5	20	
C	ヘキサグリセリンモノオレート					6.5							
C	テトラグリセリンモノオレート												
その他	クエン酸モノグリセライド				2								
その他	デカグリセリンモノステアレート									17			
D	水	78	24	18	55.5	31	31	19	78	78	34.5	30	
E	ブドウ糖果糖液糖		50	52				30			52		
E	アラビアガム				19								
E	還元澱粉糖化物					30	30						
その他	パーム油			4									
その他	比重調整剤					4	4						
	合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	A/(B+C)	1/3.4	1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/1.3	1/1.3	1/0.7	1/3.4	1/3.4	1/0.4	1/6	
	B/C	1/0.4	1/0.7	1/0.7	1/0.4	1/0.5	1/0.5	1/0.7	—	—	1/0.2	1/0.5	
	粒径(nm)	108.0	49.5	48.2	76.5	58.3	68.0	88.0	107.0	126.0	473.0	試作不能	
	耐酸性	103.0	49.3	49.5	75.8	57.2	63.7	86.0	112.0	120.0	488.0	—	
	耐酸・耐熱性	101.0	50.9	58.2	76.0	60.2	63.0	95.9	120.0	134.0	分離	—	
	耐酸・耐熱性評価結果	○	○	○	○	○	○	○	△	△	×	—	
	耐塩性	101.0	49.7	49.1	75.5	58.5	64.1	85.0	109.0	122.0	483.0	—	
	耐塩・耐熱性	102.0	51.1	58.0	77.5	62.7	70.6	97.2	135.0	138.0	分離	—	
	耐酸・耐熱性評価結果	○	○	○	○	○	○	○	×	△	×	—	

\* 粘性過多につき調整不能

## 【0044】

以上の結果から、可溶化剤がデカグリセリンモノオレートのみで可溶化した比較例1、粒子径が110nm以上の比較例2は、耐酸・耐熱性、耐塩・耐熱性における安定性においてやや劣っている。

成分(B)のデカグリセリンモノオレートと、成分(C)のペンタグリセリンモノオレートの配合量が本発明の規定量の範囲より少ない比較例3は、粒子径が大きく、耐酸・耐熱性、耐塩・耐熱性における安定性において劣っている。

成分(B)のデカグリセリンモノオレートと、(C)のペンタグリセリンモノオレートの配合量が本発明の規定量の範囲より多い比較例4は、安定な水溶性組成物として得ることが出来ない。

これらに対して、本発明の実施例1～7は、耐酸・耐熱性、耐塩・耐熱性が共に優れ、安定な、粒子径110nm以下の水溶性組成物であることが分かる。

## 【0045】

## 実施例8

前記実施例2、3の水溶性組成物 0.3質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 15質量%、グラニュー糖 7質量%、グレープフルーツ1/5濃縮果汁 4質量%、クエン酸 0.3質量%、クエン酸ナトリウム 0.2質量%、グレープフルーツフレーバー 0.2質量%、水 73質量%からなる飲料を調製し、100ml瓶に充填し、85℃で30分間の殺菌を行なった。

殺菌後もコエンザイムQ<sub>10</sub>の分離は全く認められず、問題なく飲むことが出来た。

## 【0046】

## 比較例5

テトラグリセリンモノステアレート9質量部、デカグリセリンモノステアレート6質量部、グリセリン5質量部、水 70質量部を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量部を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて5分間処理を行ない、平均粒径380nmのコエンザイムQ<sub>10</sub>の分散液を得た。製造直後の乳化状態は良好であったが、2週間後では一部上部に分離が見られた。



## 【0047】

比較例6 コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する乳化粉末

コエンザイムQ<sub>10</sub> 100gを加温溶解し、予め60℃に加温溶解したショ糖脂肪酸エステル200gに添加し、乳化させる。さらに高圧ホモジナイザー（三和機械(株)製H-11型）を通過させ、この液を流動層型造粒装置（フロイント産業製FLO-MINI）を用いて乳糖1000g、デンプン700gからなる賦形剤混合物を流動させた状態下で噴霧し、橙黄色の粉末～顆粒状の組成物を得た。得られた粉末組成物1gを100gの水中に投入すると、速やかに分散溶解し、淡黄色のコエンザイムQ<sub>10</sub>分散液が得られた。この分散液のコエンザイムQ<sub>10</sub>分散粒子径を測定すると50%粒子径が2.62μmであった。

## 【0048】

比較例7 コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有するソフトカプセル

コエンザイムQ<sub>10</sub> 60g、大豆油240g、グリセリン脂肪酸エステル（コナードMT）300gを加温溶解し、60℃でコエンザイムQ<sub>10</sub>の溶解を確認後25℃付近まで冷却し、カプセル充填液を得た。次いで、慣用の技術を用いて、1包当たりコエンザイムQ<sub>10</sub> 30mgを含有するソフトカプセルを得た。

## 【0049】

## 比較試験1

実施例2と比較例5で得られた水溶性組成物を用いて、動物実験によりコエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性の比較を行った。

## &lt;動物吸収実験&gt;

1群3頭のビーグル犬（雄）2群を用い、投与前日の夕方5時以降から絶食とし、実施例2で得られたコエンザイムQ<sub>10</sub>可溶化液と前記比較例5で得られたコエンザイムQ<sub>10</sub>の分散液をそれぞれ1頭当たり、90mg/dogの投与量となるようにハードカプセルに詰めたもの単回強制投与した。投与後24時間まで、定期的に血液を採取して血漿中のコエンザイムQ<sub>10</sub>濃度の推移を調べた。結果を表2に示す。

<血漿中のコエンザイムQ<sub>10</sub>濃度の測定方法>

測定は、HPLCを用い下記の条件でおこなった。なお、血清中には、酸化型

および還元型のコエンザイムQ<sub>10</sub>が存在するので、試料中に酸化鉄を加えて酸化型とし、HPLCで測定した。

<HPLCの条件>

カラム；Nucleosil 5C18、4.6mmφ×25cm、

移動相；エタノール／アセトニトリル（＝60／40容量比）、

流速；1ml／分、

検出器；紫外分光光度計、検出波長275nm。

【0050】

【表2】

表2

	参 考 例	
試 料 (粒径)	実 施 例 2 49.5nm	比 較 例 5 380nm
C <sub>max</sub> (μg/ml)	1.172 ± 1.72	0.583 ± 2.01
t <sub>max</sub> (hr)	5.88 ± 0.9	6.24 ± 1.2
AUC (0→t) (μg·hr/ml)	11.2 ± 0.67	6.31 ± 0.88

【0051】

注；C<sub>max</sub> (ng/ml)： 最高血中濃度

t<sub>max</sub> (hrs)： 最高血中濃度に到達するまでの時間

AUC (0→24) (ng·hr/ml)： 血中薬物濃度－時間曲線下面積

【0052】

以上の結果から実施例2で得られた粒径が小さい水溶性組成物を摂取した場合には、比較例5で得られた粒径が大きい分散液に比べ、生体利用率が有意に高かった。これまで通常絶食時では、コエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性が悪いと考えられて

いたが、粒径の小さいコエンザイム Q<sub>10</sub> 水溶性組成物を用いると吸収性が顕著に改善されることがわかる。

#### 【0053】

##### 比較試験 2 絶食時摂取における吸収性試験

実施例 2 の水性組成物、比較例 6 の乳化粉末組成物、比較例 7 のソフトカプセルについて、それぞれ 3 人の被験者による経口投与にて絶食時摂取における吸収試験を行った。

前日の 21 時以降絶食とし、翌日朝 8 時に絶食条件にてコエンザイム Q<sub>10</sub> を一人あたり 60 mg を経口投与した。経口投与を行った。投与後、2、4、6、8、12、24 時間後に血液を採取してコエンザイム Q<sub>10</sub> の血中濃度を測定した。

なお、測定は HPLC を用い下記の条件で行った。また血清中には酸化型及び還元型のコエンザイム Q<sub>10</sub> が存在するので、両者を測定しその合計を求めた。

カラム: Nucleosil 5 C18 4.6 mm \* 25 cm

移動相: エタノール: アセトニトリル (55:45)

流速: 1 ml / 分

検出器: 紫外分光光度計 275 nm

#### 【0054】

その結果、比較例 6 の乳化粉末組成物と比較例 7 のソフトカプセルでは投与した後の血中濃度の上昇はごく僅かでほとんど吸収されないのに対して、実施例 2 の水溶性組成物は絶食下で経口投与しても確実にしかも高濃度にコエンザイム Q<sub>10</sub> が生体内に吸収されることが分かった。今までの知見では、食事と共に摂取しない限りコエンザイム Q<sub>10</sub> の吸収は得られないとされていたが、本発明の水溶性組成物を摂取することにより、絶食下でも吸収性が顕著に改善されることが確認された。これらの結果を図 1 に示す。

#### 【0055】

##### 比較試験 3 食後摂取における吸収性試験

実施例 2 の水性組成物、比較例 6 の乳化粉末組成物、比較例 7 のソフトカプセルについて、それぞれ 3 人の被験者による経口投与にて食後摂取における吸収試験を行った。

前日、22時までに食事を済ませ、翌日朝に血液を採取した後、朝食を摂取し、その10分以内にコエンザイムQ<sub>10</sub> 60mgを経口投与した。投与後、2、4、6、8、12、24時間後に血液を採取してコエンザイムQ<sub>10</sub>の血中濃度を測定した。なお、血中濃度は、比較試験2と同様に測定した。

#### 【0056】

その結果、比較例6の乳化粉末組成物と比較例7のソフトカプセルでは、摂取後2時間以降になって血中濃度が上昇し始めるが、実施例2の水溶組成物では摂取後直ぐに血中濃度が上昇し始め、吸収量の増加の立ち上がりが比較例と比較して非常に速いことが分かった。これは、本発明の水溶性組成物は、その吸収性が非常に優れていることを示す。これらの結果を図2に示す。

#### 【0057】

##### 【発明の効果】

本発明のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物は、保存安定性に優れ、長期間保存してもコエンザイムQ<sub>10</sub>が析出することなく、均質で安定な状態を保つことができる。また、耐酸性、耐塩性、耐熱性にも優れ、医薬、飲食品、化粧、飼料およびこれらに通常使用される添加物等と配合しても水溶化状態を安定に保つことができる。さらに、熱処理に対しても安定であり、高温殺菌または滅菌処理することができる。

また、本発明の水溶性組成物は、コエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性が顕著に改善されており、特に空腹時でも十分な量のコエンザイムQ<sub>10</sub>を摂取することが可能となる。

本発明の水溶性組成物は、そのまま摂取してもよいが、医薬、飲食品、化粧料および飼料等の製造に際して配合することにより、十分な量のコエンザイムQ<sub>10</sub>を効率よく摂取させることができる。特に、虚弱高齢者、嚥下障害者、術後の栄養補給など、固形物を摂取することが困難な人に対しても、コエンザイムQ<sub>10</sub>を確実に補給することができる。

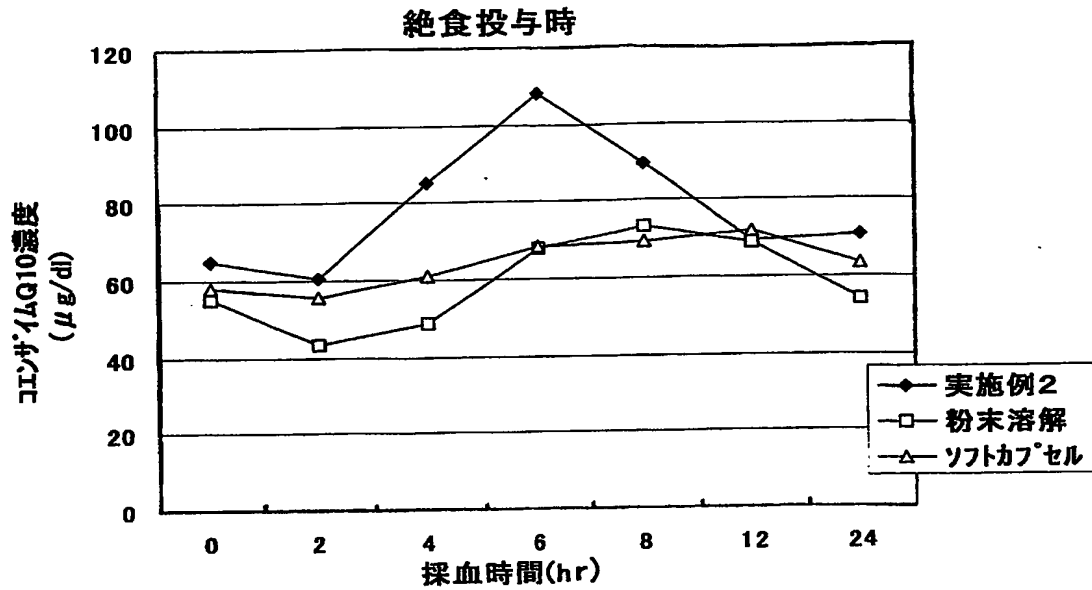
##### 【図面の簡単な説明】

【図1】 絶食時摂取におけるコエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性を示すグラフである。

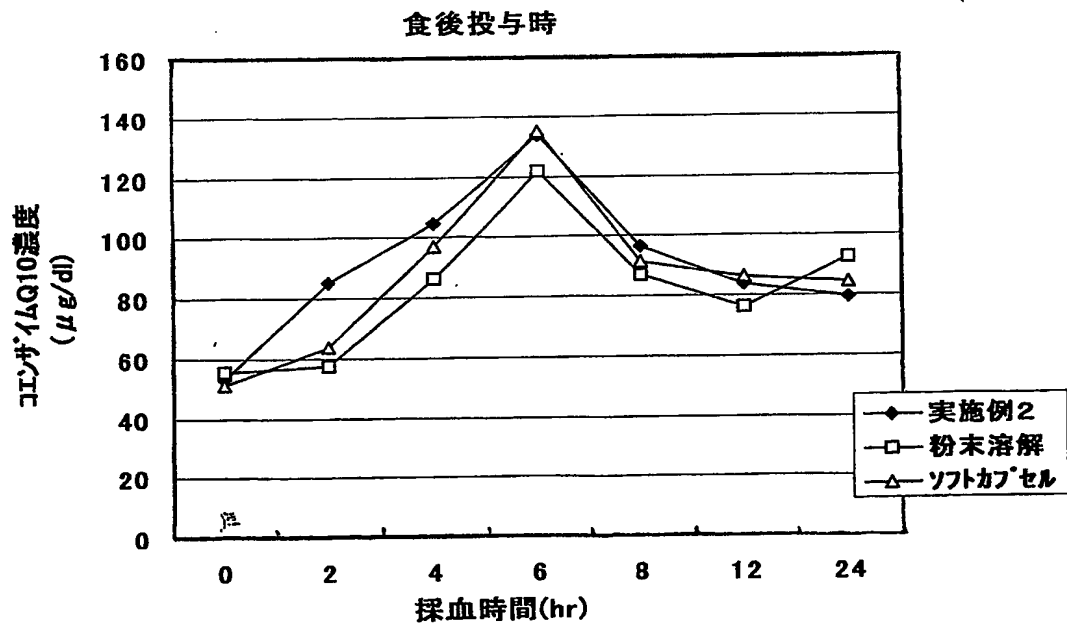
【図2】 食後時摂取におけるコエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性を示すグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



**【書類名】 要約書**

**【要約】** 油脂などの溶解媒体を使用せずに高濃度に配合したコエンザイム Q<sub>10</sub> が長期間保存しても析出、沈殿または浮上を生じることなく、均質で安定な水溶化（可溶化）状態を保持し、さらに、医薬、飲食品、化粧品、飼料に添加する際に必要とされる耐酸性、耐塩性、耐熱性に優れ、かつ生体内吸収性が顕著に改善された、コエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶性組成物およびその製造方法を提供する。

**【解決手段】** (A) コエンザイム Q<sub>10</sub> 5～40 質量%；(B) 平均重合度 10 のポリグリセリンとオレイン酸のモノエステル 5～30 質量%；(C) 平均重合度 3～6 のポリグリセリンとオレイン酸のモノ、ジ、トリまたはペンタエステル 1～18 質量%；および (D) 水；場合により (E) 可溶化助剤 10～80 質量%からなり、かつ平均粒子径が 110 nm 以下であることを特徴とする、コエンザイム Q<sub>10</sub> を含有する水溶化組成物。

**【選択図】** なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-352213
受付番号	50201835128
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年12月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年12月 4日

次頁無

【書類名】 出願人名義変更届  
【提出日】 平成15年11月14日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2002-352213  
【承継人】  
【識別番号】 301049744  
【氏名又は名称】 日清ファルマ株式会社  
【承継人代理人】  
【識別番号】 100078732  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 大谷 保  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 003171  
【納付金額】 4,200円



## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-352213
受付番号	50301889243
書類名	出願人名義変更届
担当官	関 浩次 7475
作成日	平成 15 年 12 月 25 日

## &lt; 認定情報・付加情報 &gt;

## 【承継人】

【識別番号】	301049744
【住所又は居所】	東京都千代田区神田錦町一丁目 25 番地
【氏名又は名称】	日清ファルマ株式会社

## 【承継人代理人】

申請人	
【識別番号】	100078732
【住所又は居所】	東京都港区虎ノ門三丁目 25 番 2 号 ブリヂストン虎ノ門ビル 6 階 大谷特許事務所
【氏名又は名称】	大谷 保

特願 2 0 0 2 - 3 5 2 2 1 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 4 3 4 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 4 年 1 1 月 9 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都渋谷区恵比寿四丁目 2 0 番 3 号

氏 名

日本油脂株式会社

特願 2002-352213

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[301049744]

1. 変更年月日

2001年 7月18日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町一丁目25番地

氏 名

日清ファルマ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**